



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för
patologi

Idiopatisk meningoencefalomyelit hos hund

Erik Jönsson

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:45

Idiopatisk meningoencefalomyelit hos hund

Idiopathic meningoencephalitis in dogs

Erik Jönsson

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för parasitologi

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:45

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: granulomatös, nekrotiserande, MUO, idiopatisk meningoencefalomyelit

Key words: granulomatous, necrotizing, MUO, idiopathic meningoencephalitis

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap (BVF)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Anatomi CNS	3
Blod – hjärn – barriären och inflammation i CNS	4
Klassificering av sjukdomen	5
Nekrotiserande meningoencefalomyelit	5
Nekrotiserande leukoencefalit	6
Granulomatös meningoencefalomyelit	6
Patogenes.....	9
Immunmedierad	9
Virusmedierad.....	10
Genetisk	11
Behandling och prognos.....	11
DISKUSSION.....	12
LITTERATURFÖRTECKNING.....	14
Bildreferenser	15

SAMMANFATTNING

Idiopatisk meningoencefalomyelit delas upp i formerna: granulomatös meningoencefalomyelit (GME), nekrotiserande meningoencefalomyelit (NME) och nekrotiserande leukoencefalit (NLE) och drabbar framförallt små och yngre hundar vilka får centralnervösa symptom med hög dödlighet. Det saknas idag kunskap om varför och hur sjukdomarna uppstår och syftet med studien är därför att redogöra för vilka tänkbara etiologier som finns beskrivna för sjukdomen, vilka patologiska förändringar sjukdomarna ger upphov och hur diagnos ställs utifrån detta.

De vanligaste symptomen som uppträder är bland annat depression, cirkelgång, ataxi och kollaps. NME drabbar framförallt mopsar, NLE drabbar framförallt yorkshireterriers och GME har visat sig predisponerat på framförallt tikar av toy- och terrierras. Nyare forskning har visat att även större hundraser av alla åldrar kan drabbas.

Även om insjuknade djur uppvisar liknande symptom så har de olika sjukdomarna olika makroskopiskt och mikroskopiskt utseende, vilket används då diagnos ska ställas. Detta görs på levande djur genom MR-röntgen, beräkning av totalantalet celler i cerebrospinalvätska och biopsier varpå en samlad klinisk bedömning görs. Definitiv diagnos kan bara ställas post mortem då det är först då en helhetsbild av lesionerna ges.

Trots att forskare länge har undersökt sjukdomen har det inte framkommit varför och hur den uppstår. Än har inte heller några bevis framkommit som säkerställer att det är tre olika sjukdomar då gränserna för klassificering är snäva. Forskningen riktas idag mot att antingen leta efter olika agens som traditionellt infekterar och därmed triggar inflammation i CNS, leta efter autoantikroppar eller att en gendefekt skulle vara grunden till sjukdom.

I försöken att finna en autoimmun bakgrund till sjukdom har tre kroppsegna strukturer påträffats som verkar som autoantigen: Astrocyter (i GME och NME), gliafibrillärt surt protein (GFAP) som är ett viktigt protein i astrocyternas cytoskelett (i NME) och transglutaminas 2 (TG2) (i alla formerna). Även om antalet autoantikroppar i samtliga studier var höga kunde inte slutsatsen dras att detta var grunden till skada.

Vidare har studier gjorts för att försöka påvisa agens som adenovirus, parvovirus och canine distemper virus som då alla eventuellt skulle kunna ge upphov till lesionerna, då sjukdomarnas histologiska bild påminner mycket om virusinfektioner. Ingen studie har lyckats påvisa virus. Endast i en studie påvisades DNA från en bakterie, *Bartonella vinsonii*, men eftersom att detta prov inte togs aseptiskt kan tillförlitligheten av resultatet diskuteras.

I två studier gjorda på hundar med bekräftad NME har gentypning genomförts för att undersöka en potentiell genetisk bakomliggande orsak till sjukdom. I båda studierna bekräftades en gensekvens nära dog leukocyte antigen class II (DLA2) som förekom i högre utsträckning i insjuknade hundar än i friska hundar.

Trots att de nämnda etiologierna var och en skulle kunna leda till sjukdomarna menar vissa forskare nu att det troligen finns en multifaktoriell bakgrund till sjukdom. Detta skulle förklara svårigheten att hitta en etiologi. Sammantaget finns ett stort behov av vidare forskning.

SUMMARY

Idiopathic meningoencephalitis or Meningoencephalitis of Unknown Origin (MUO) is a disease affecting small dog breeds in general. It is divided into three groups: granulomatous meningoencephalitis (GME), necrotizing meningoencephalitis (NME) and necrotizing leukoencephalitis (NLE) which all gives symptoms to the nervous system. Although decades have passed since the discovery of the disease, scientists still do not know how they arises and how they develop. The purpose of this literature study is to explain the etiologies proposed and tested by scientists, what pathological changes they give rise to but also how they are used in diagnostics.

The symptoms seen in affected animals are depression, circling, ataxia and collapse. NME is mainly predisposed in pug, NLE in Yorkshire terriers and GME in female toy- and terrier breeds. Although for a long time seen as a disease affecting mainly small breeds, new research has shown that any breed in any age can show the same lesions and clinical signs.

Affected animals show similar symptoms but the gross lesions and histopathological changes differ from each other which is used in diagnostics to classify sick animals per certain criterias. In live animals, this is made through MRI examination, total cell count in cerebrospinal fluid and biopsies and finally compile the findings into a clinical assessment. A complete diagnose can only be made post mortem when a comprehensive picture is given during autopsy.

There is still no clarification in how the disease arises despite being investigated for a long time. Today, the research is addressed to find infecting agents, autoantibodies or a genetic background.

Three different autoantibodies were found against structures of the dog's body in different investigations: Astrocytes, Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP) which is the main protein of astrocytes and Transglutaminas 2. Despite the total count of autoantibodies being high, conclusion could not be made that MUO is an autoimmune disease.

Attempts have been made to prove infection to be the cause of the disorder due to the reassemble of histological findings in MUO with those seen in viral infections. Viral DNA was found in none of the studies. Only one study was able to discover DNA from the bacteria *Bartonella vinsonii*. The test was not taken aseptically which makes the credibility of the result discussable.

A genetic background of MUO has been investigated in two studies where dogs with confirmed NME were included. Both studies confirmed a relationship between an allele near Dog leukocyte antigen class II (DLA2) and NME which was statistically significant.

Even if the named etiologies each possibly can result in MUO, some scientists now believe that the disorder is multifactorial and could be a result of several causes. This would explain the difficulty in finding one. Altogether, there is a great need of further investigation to be able to understand how the disease arises.

INLEDNING

Granulomatös meningoencefalomyelit (GME), nekrotiserande meningoencefalomyelit (NME) och nekrotiserande leukoencefalit (NLE) är alla idiopatiska inflammationer i hundens centrala nervsystem (CNS) som alla ger centralnervösa symptom och sjukdom med dålig prognos (Park *et al.*, 2013) med en medianlivslängd på 26 dagar efter att diagnos har ställts (Lowrie *et al.*, 2013). Sjukdomarna har länge ansetts specifika för några få mindre hundraser men nyare forskning visar på att sjukdomarna i själva verket kan drabba vilken hund som helst (Coates & Jeffery, 2014).

Trots att många år har gått sedan de bakomliggande orsakerna till sjukdomarna började undersökas är det fortfarande idag oklart varför vissa hundar är predisponerade och hur sjukdomen uppkommer och fortskrider. Mer problematik uppstår då definitiv diagnos endast kan ställas post mortem då hela CNS kan undersökas (Talarico & Schatzberg, 1989). Syftet med studien är att redogöra för vilka etiologier som tros leda till sjukdom, sammanfatta de patologiska förändringar som sjukdomarna ger upphov till men även hur dessa ligger till grund för den diagnostiska processen.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning gjord genom följande sökord på följande databaser i februari 2017: PubMed (gme OR nme OR nle AND dog), Pubmed (reticulosis AND dog), Web of science (gme OR nme OR nle AND dog) (Inflammation CNS), Google scholar (GME, NLE, NME, dog), Primo (GME dog) (MUO dog), Böckerbiblioteket på SLU, Uppsala

LITTERATURÖVERSIKT

Anatomi CNS

Cerebrum består av två hjärnhalvor som delvis är sammanlänkade ibland annat lamina terminalis och corpus callosum. I ett tvärsnitt syns hjärnan bestå av grå substans, vit substans och caviteter (ventriklar). Den grå substansen består av neurons cellkroppar, gliceller och dendriter som tillsammans utgör de yttre delarna av hjärnan som kallas cortex. De myelinbeklädda långa axonerna som utgår från neuronerna utgör den vita substansen tillsammans med framförallt astrocyter och oligodendrocyter. Den vita och grå substansen är generellt välavgränsad men det finns även områden, exempelvis i hjärnstammen där det inte är lika tydligt (Evans & de Lahunta, 2012).

Cerebellum består av cortex, vit substans och kärna. Den grå substansen är den yttersta delen som består av inhibitoriska Purkinje-neuroner vars axoner sträcker sig ner till kärnan. Den vita substansen i mitten breder trädliknande ut sig under cortex och består av dessa axoner. Cerebellums främsta uppgift är att koordinera rörelser, vilket också blir en viktig funktionell störning vid skada (Evans & de Lahunta, 2012).

Ryggmärgen ligger skyddad av de tre meningerna dura mater, araknoidea och pia mater och centralt i märgen går centralkanalerna innehållande cerebrospinalvätska och linjeras av ependymala celler. Kring kanalen finns en fjärilsformad struktur av grå substans, tvärt om från i hjärnan, bestående av neuronens cellkroppar och gliaceller med få myeliniserade axoner och

ett tätt nätverk av blodkärl. Ytterst ligger den vita substansen med ett stort antal packade myeliniserade axoner tillsammans med oligodendrocyter, astrocyter och blodkärl (Evans & de Lahunta, 2012).

Blod – hjärn – barriären och inflammation i CNS

Kroppens immunförsvar är uppdelat i det medfödda och det förvärvade. Den viktigaste komponenten i skyddet av CNS är blod-hjärn-barriären (BHB) som består av ett endotelcellslager som sitter samman med starkare bindningar än ett normalt kärlendotel, vilket leder till en mycket låg genomsläpplighet för molekyler som färdas med blodet in till CNS. Över denna barriär sker istället en mycket strikt transport som regleras av effluxproteiner som aktivt och selektivt pumpar in ämnen till CNS (Grant Maxie & Youssef, 2007). Vid inflammation blir det likt andra vävnader tillströmning av inflammatoriska celler, hyperemi och ödem, vilket i CNS leder till skada av parenkym då det slutna systemet inte har plats för svullnad (Lucas *et al.*, 2006). Oförmågan för CNS att regenerera sig vid en vävnadsförlust ger således potentiellt stora skador med dålig prognos. Om en inflammation inträffar i hjärnhinnorna benämns det som meningit, i hjärnan en encefalit och i ryggmärgen myelit, vilket ger upphov till sjukdomarnas namn då de oftast är utbredda i alla dessa vävnader. I den grå substansen finns mer kapillärer än i den vita substansen och både venuler och arterioler har tunna väggar med lite elasticitet och ingen muskulatur vilket gör dem ömtåliga. Runt blodkärlen i hjärnvävnad uppstår ett område, Virchow Robins rum, som på ena sidan linjeras av endotelet och den andra sidan av pia mater, en av hjärnhinnorna. Vid inflammation eller neoplasmi ackumuleras inflammatoriska celler i detta område vilket då kallas perivaskulära manschetter som kan variera stort i antal – från ett cellager till över tio (Grant Maxie & Youssef, 2007)

Det medfödda immunförsvaret i CNS består av dendritiska celler, microglia och astrocyter vilka alla kan producera inflammatoriska mediatorer. I normal CNS-vävnad finns inflammatoriska celler i låga nivåer men vid inflammation eller skada rekryteras fler snabbt till vävnaden. Cytokiner kan passera BHB vilket ytterligare påskyndar reaktionen då inflammatoriska mediatorer från andra delar av kroppen tillkommer utöver de som redan produceras lokalt. Denna transport sker antingen genom aktiv transport eller att genomsläppligheten i BHB ökar under sjukdom (Lucas *et al.*, 2006).

Virala infektioner i CNS är oftast en del av en systemisk sjukdom. Det finns flera typer av virus som är neurotropiska. Graden av neurotropism bestäms av en organisms förmåga att genom olika typer av mekanismer infektera CNS. Antingen sker detta genom ”vandring” längs axonerna eller genom att infektera celler som normalt får passera barriären, såsom lymfocyter. En annan mekanism är att direkt bryta ner bindningarna av BHB men vanligast är att spridning till CNS sker hematogent efter att virus har replikerats i annan vävnad under längre tid och därmed skapat en viremi. Valpsjukeviruset (CDV) infekterar kärlendotel och är en av få virusmedierade inflammationerna i CNS som karaktäriseras av demyelinisering av hjärnvävnaden. Både bakterier och virus kan infektera CNS men ger oftast upphov till olika typer av lesioner. Vid en viral infektion uppstår vanligtvis en inflammation som inte är varbildande och ett par generella utseende finns: Ofta förekommer perivaskulära manschetter med infiltrat av framförallt lymfocyter, degeneration av oligodendroglia och reaktiva astrocyter, meningit och inklusionskroppar (Grant Maxie & Youssef, 2007).

Klassificering av sjukdomen

NME har visat sig framförallt predisponerat på mopsar vilket gjort att den ibland benämns som Pug Encephalitis (Cordy & Holliday, 1989). Yorkshireterrier, fransk bulldog och malteser drabbas oftare av NLE medan medelålders tikar av toy- och terrier-ras är predisponerade för GME (Talarico & Schatzberg, 2010). I en studie undersöktes hundar med GME för att undersöka hur MR skulle kunna användas i diagnosticering. I studien visade sig fyra av elva hundar väga över 15 kg vilket förbryllade forskarna då det tidigare inte varit känt att större hundar drabbas av sjukdomen (Cheburini *et al.*, 2006). Nyare undersökningar av hur prevalens och kliniska symptom förhåller sig mellan olika stora och små hundar har visat att det inte finns någon signifikant skillnad mellan lesionerna hos större (över 15 kg) och mindre hundar. (Cornelis *et al.*, 2016). Även om det traditionellt har ansetts att främst mindre hundar insjuknar kan alla raser i alla åldrar drabbas (Coates & Jeffery, 2014).

De vanligaste symptomen i insjuknade djur är kollaps, hypertoni, ataxi och cirkelgång men den granulomatösa formen leder också emellanåt till blindhet på grund av lesioner i den optiska nerven (Thomas & Eger, 1989). Vid den nekrotiserande formen är det vanligaste symptomet däremot krampanfall som antingen uppkommer spontant, eller efter allmän trötthet eller ataxi. I övrigt uppvisar de olika formerna liknande symptom. (Cordy & Holliday, 1989).

Nekrotiserande meningoencefalomyelit

Flera studier har visat att mopsar är predisponerade för sjukdomen och åldern i vilken kliniska symptom debuterar varierar stort, från sju månader till tolv år. (Suzuki *et al.*, 2003) (Vandeveld *et al.*, 2012). Vanliga kliniska symptom är depression, anorexi, cirkelgång och förlamning. Makroskopiskt syns dilaterade laterala ventriklar, malacier i grå substans men dessa griper ibland även över på den vita hjärnsubstansen (Suzuki *et al.*, 2003). Malacierna och nekroserna som uppstår är ofta bilaterala men asymmetriska och leder till en kollaps av parenkymet i den mer akuta formen medan kaviteter kan uppstå om sjukdomen har ett mer kroniskt förlopp (Grant Maxie & Youssef, 2007).

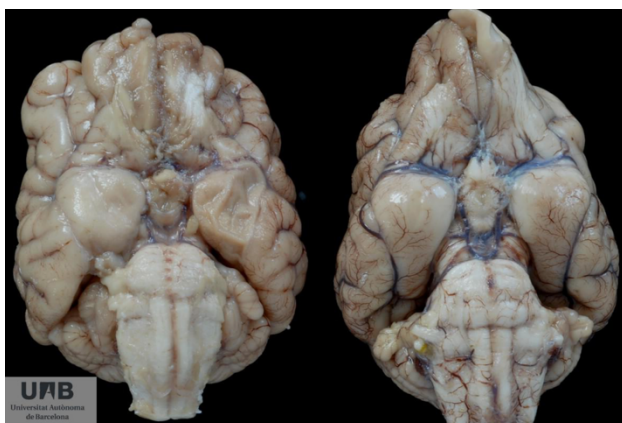


Bild.1. (NME) Vänstra hjärnan uppvisar deformation i ena loben efter att parenkymet skadats.

<http://veterinariavirtual.uab.es/archivopatologia/marcar.php?id=3408.jpg&origin=0>

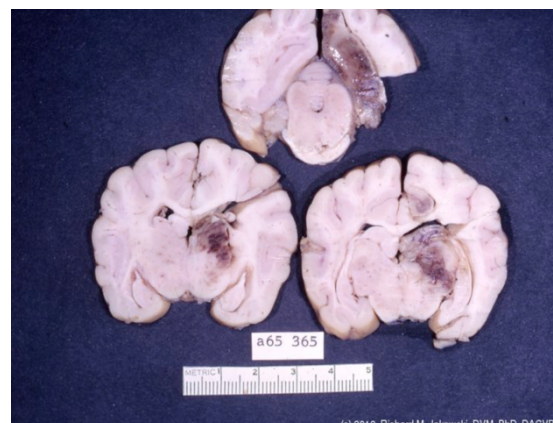


Bild.2. (NME) Tvärsnitt i flera plan med en stor fokal nekros med blödning.

<http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362320/1369024/1378520>

Sjukdomen delas in i tre faser: akut, subakut och kronisk. Vid akut form ses en mild cellinfiltration, i den subakuta intensiv infiltration av inflammatoriska celler och meningit samt perivaskulära manschetter med plasmaceller och lymfocyter. Den kroniska formen är lik den subakuta histologiskt men malacierna är större och mer utbredda nekroser syns. De perivaskulära manschetterna består av plasmaceller och lymfocyter och är utbredda runt blodkärlen som försörjer hjärnbarken och runt kärlendotelet uppstår även ödem och petechier (Park *et al.*, 2012) (Grant Maxie & Youssef, 2007). I NME syns sällan inflammatoriska celler i ryggmärg, cerebellum eller i hjärnstammen (Vandevelde *et al.*, 2012).

Nekrotiserande leukoencefalit

NLE är den senaste av de tre olika formerna och beskrevs 1993 då yorkshireterriers uppvisade lesioner som inte beskrivits vid de tidigare sjukdomarna, men även andra hundraser kan drabbas (Vandevelde *et al.*, 2012). Lesionerna syns mest i thalamus men kan även uppkomma i ryggmärg, hippocampus och förlängda märgen. Malacierna uppstår i den vita hjärnsubstansen. Hundar med NLE uppvisar också mikroglios som ett tecken på CNS-skada (Park *et al.*, 2012). Kraftiga perivaskulära manschetter syns med inslag av framförallt lymfocyter. Dessa syns till skillnad från NME i ryggmärg, cerebellum och i hjärnstammen. De stora nekrotiserande malacierna ses framförallt i vita substansen och i hjärnstammen medan den överliggande vävnaden samt hjärnhinnorna sällan är affekterade (Vandevelde *et al.*, 2012). Neuronerna i grå substans ser oftast helt normala ut trots den närliggande inflammationen (Talarico & Schatzberg, 2010). I områden med malacier och nekros förekommer fragmenterade eller svullna neuron och vakuolliknande förändringar (Park *et al.*, 2012). NLE uppvisar oftare större och mer dramatiska kaviteter än NME (Talarico & Schatzberg, 2010).

Granulomatös meningoencefalomyelit

GME finns rapporterad över hela världen och ingen hundras anses vara predisponerad (Grant Maxie & Youssef, 2007). Åldern då symptom uppkommer är i hundar mellan två år och fyra år (Suzuki *et al.*, 2003). Man har funnit att GME finns i tre olika former: fokal, disseminerad och okulär (Coates & Jeffery 2014). Den disseminerade formen är den vanligare typen och drabbar den kraniala delen av ryggmärgen och

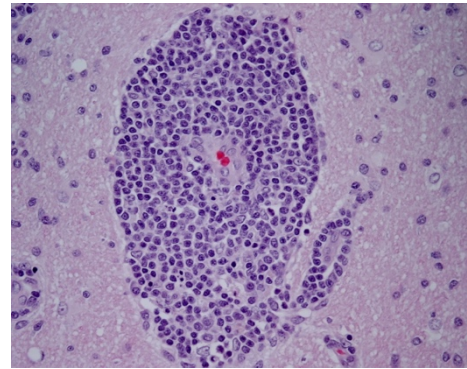


Bild.3.(NME) Perivaskulära manschetter av främst lymfocyter med lätt vakuolisering i parenkymet.

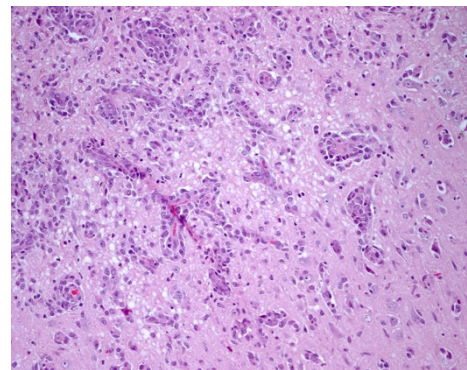


Bild.4.(NME) Vakuolisering av parenkymet och "red dead neurons" som framträder i blå ton

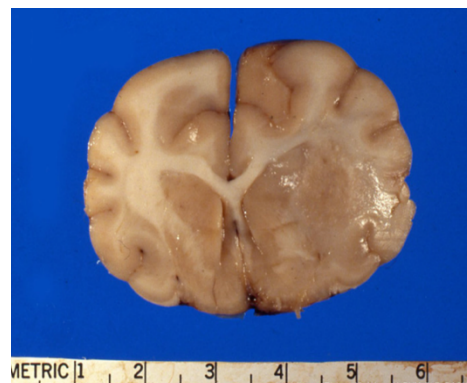


Bild.5. (GME) Stor malaci i den högra loben

<http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362320/1369021/1378407>

hjärnstammen (Vandervelde *et al.*, 2012). De spinala lesionerna leder till ataxi, pares och parals. Uppträder lesionerna istället i hjärnstammen leder det till beteendeförändringar, depression och kramper. Lesionerna syns som makroskopiskt som oregelbundna färgförändringar som ter sig guldfärgad mot den vanliga vävnaden (Grant Maxie & Youssef, 2007). De fokala lesionerna ansamlas i ryggmärg, hjärnstam, thalamus eller cortex (Vandervelde *et al.*, 2012).

Mikroskopiskt förekommer lymfocyter och plasmaceller men även makrofager i framförallt vit substans och perivaskulärt (Park *et al.*, 2012). Ibland ses en proliferation och mitos av omogna histocytära celler i de perivaskulära manschetterna som uppstår i Virchow-Robins rum mellan pia mater och kärlendotelet vilket ger en histologisk bild som är svår att skilja från den multisystemiska sjukdomen malign histocytos. Vid kronisk sjukdom blir histocyterna mer epiteloida som svar på den långvariga sjukdomen och mer kollagen och retikulin ansamlas perivaskulärt (Grant Maxie & Youssef, 2007). Hjärnstam, cerebellum och vita substansen är ofta mest affekterad men lesioner syns även i leptomeningerna och grå substans (Suzuki *et al.*, 2003).

	<i>NME</i>	<i>NLE</i>	<i>GME</i>
Makroskopiska förändringar	<p>Dilaterade laterala ventrikler. Asymmetriska och bilaterala malacier i grå substans – griper ibland över på vit substans.</p> <p>Akut – affekterat parenkym kollapsar</p> <p>Kronisk – kaviteter kan uppstå</p>	<p>Lesioner i thalamus, hippocampus och medulla oblongata.</p> <p>Malacier i vit substans.</p> <p>Kaviteterna ofta mer dramatiska än vid NME.</p>	<p>Focal form – en lesion utan spridning ansamlas i ryggmärg, hjärnstam, thalamus eller i cortex</p> <p>Disseminerad form – kranial del av ryggmärg och hjärnstam</p> <p>Okulär form - Svullen optisk nerv leder till blindhet</p>
Mikroskopiska förändringar	<p>Akut – mild cellinfiltration.</p> <p>Subakut – intensiv infiltration av inflammatoriska celler och meningit samt perivaskulära manschetter med plasmaceller och lymfocyter.</p> <p>Kronisk – likt subakut men med utbredda nekroser.</p>	<p>Perivaskulära manschetter som domineras av lymfocyter.</p> <p>Vakuolliknande förändringar och svullna eller fragmenterade neuron och mikroglia.</p> <p>Meningerna är sällan affekterade.</p>	<p>Lymfocyter, plasmaceller och histocyter i vit substans och perivaskulärt.</p> <p>Meningit i leptomeningerna. Proliferation av histocyter.</p> <p>Vid kronisk ansamlas mer retikulin och kollagen runt kärl och histocyter blir mer epiteloida.</p>

Tabell 1. Sammanfattning av mikro- och makroskopiska förändringar i respektive sjukdom.

Den okulära formen har visat sig ge upphov till dilaterade kärl i den optiska nerven och svullnad av denna (Kitagawa *et al.*, 2008) och i en studie sågs att den optiska nerven i en blind hund blev dubbelt så tjock på grund av stor infiltration av histocyter (Garmer *et al.*, 1981). Mortaliteten för den okulära formen är låg och leder framförallt till blindhet och är inte lika rapporterad som de andra typerna. Den lägre prevalensen tros bero på att individer som har bekräftats ha dålig syn, men att inflammationen ännu inte lett till blindhet, inte har rapporterats som GME. (Maehara *et al.*, 2008).

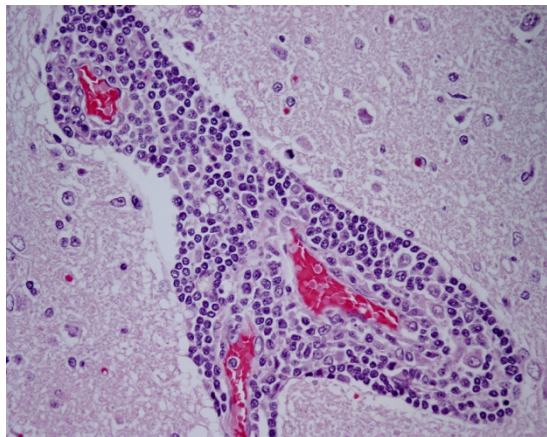


Bild 6. (GME) Kraftiga perivaskulära manschetter med lymfocyter, plasmaceller och histocyter i pons.

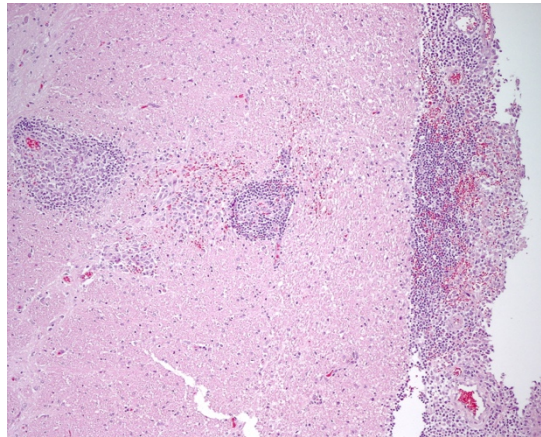


Bild 7. (GME) till höger kraftig meningit i medulla oblongata bestående av framförallt lymfocyter. Till vänster: perivaskulära manschetter med lymfocyter och histocyter

Genom immunohistokemi tydliggörs vilka inflammatoriska celler som är de mest dominanta i de olika sjukdomarna. En signifikant skillnad mellan CD3-positiva T-celler i de olika sjukdomarna sågs där det visade sig vara flest i GME och minst antal i NME. I fallen med NLE och NME var det framförallt i områdena med malaci som dessa celler hittades (Park *et al.*, 2012).

Olika markörer för B-celler undersöktes, CD20, IgG och CD79acy som uttrycks på olika typer av B-celler. Antalet B-celler skiljde inte sig signifikant mellan sjukdomarna även om ett högre antal CD20-positiva celler sågs i de perivaskulära manschetterna vid NLE. CD20 uttrycks framförallt på B-minnesceller. Resultaten visade trender i skillnader och var inte signifikant olika mellan sjukdomarna (Park *et al.*, 2012).

För att undersöka makrofagernas utbredning färgades CD163 in som uttrycks hos mogna vävnadsmakrofager vilka då visade vara mycket vanligare i GME än i de övriga och var koncentrerade till framförallt de perivaskulära manschetterna i cerebellum, hjärnstam och i ryggmärgen. Makrofager återfanns i cortex och i vita substansen av cerebrum i NME och NLE men var färre till antalet jämfört med GME, men skillnaderna var inte signifikanta. Av de data som gavs i studien drogs slutsatsen att sjukdomarna troligtvis hade samma patogenes (Park *et al.*, 2012).

Det finns fortfarande inte några kliniska symptom som helt överensstämmer med histopatologiska fynd och som kan användas för att ställa definitiv diagnos. Problematiken med att ställa diagnos genom biopsi på levande djur är att lesionerna är utbredda på olika ställen i vävnaden vilket gör att provet inte alltid ger en adekvat bild av den totala utbredningen av

sjukdomen, men även att biopsi inte kan tas i alla delar av CNS (Granger *et al.*, 2007). Detta har lett fram till begreppet MUO (Meningitis of Unknown Origin) – eller på svenska – idiopatisk meningoencefalomyelit. MUO används som ett övergripande begrepp för alla typer av inflammatoriska sjukdomar i CNS som inte har konfirmerats histopatologiskt (Talarico & Schatzberg, 2010). Eftersom att definitiv diagnos av sjukdomen endast kan ställas post mortem genom histopatologi görs i levande djur ofta en bedömning utifrån en blandning av MR- och CT-bilder som visar vart lesionerna finns, prov av totalantalet celler i cerebrospinalvätska (CSF) och neurologiska symptom. Diagnostisering med hjälp av MR har visat sig ha en 95,5 procents säkerhet för att detektera och klassificera inflammatoriska lesioner i hjärnvävnad (Wolff *et al.*, 2012). MR-bilder på hundar med konstaterad NME uppvisar dilaterade ventriklar och nekroser i framförallt cortex. GME-fall uppvisar tätare områden i hjärnstammen men även dilaterade ventriklar kan ses (Suzuki *et al.*, 2003). MR-metoden har dock inte visat lika effektiv i ryggmärg där säkerheten bedöms vara under 40% (Wolff *et al.*, 2012). I en studie på 39 insjuknade hundar användes MR-bilder för att utvärdera förändringar i hjärnan varpå det blev tydligt att vissa typer av lesioner hade en signifikant korrelation med mortalitet. Metoden att beräkna totalantalet celler i CSF gav dock inte samma höga signifikans (Lowrie *et al.*, 2013).

Patogenes

Trots att sjukdomarna under lång tid varit kända har fortfarande varken etiologi eller patogenes fastslagits. Många studier har gjorts i syfte att försöka hitta såväl agens som autoantikroppar men ännu har ingen enhällig uppfattning framkommit (Talarico & Schatzberg 2010). I dagsläget bedrivs forskningen efter teorierna att sjukdomen antingen uppkommer genom en infektion, att den är autoimmun och därmed riktad mot någon kroppsegen struktur eller att den har en genetisk bakgrund.

Immunmedierad

Autoimmuna sjukdomar uppkommer då något i kroppen framstår som kroppsfrämmande vilket gör att det kan presenteras på MHC på antigenpresenterande celler och därmed aktivera T-celler som i sin tur genom att producera cytokiner driver inflammation i vävnaden. När väl denna typ av reaktion har börjat kommer cellskadan som uppstår att ytterligare driva inflammationen (Coetes & Jeffery, 2014). Olika studier har gjorts för att undersöka olika typer av kroppsegna strukturer som immunförsvaret tros reagera mot och därmed ge upphov till sjukdom.

Förekomst av en autoantikropp mot kroppsegna astrocyter undersöktes i en studie på 102 hundar varav 88 uppvisade neurologiska symptom. Efter diagnos bedömdes 31 av dessa hundar insjuknade i någon av NME eller GME och i alla av dessa fall hittades autoantikroppar mot kroppsegna astrocyter, men inte i någon annan av de undersökta hundarna. Författarna påtalade att signifikansen är hög och att ett samband mellan autoantikropp och sjukdom därmed är mycket troligt. Det underströks även att slutsatsen inte kan dras att det är en primär autoimmun sjukdom bara på grunderna att det finns autoantikroppar utan att dessa även kan uppkomma som svar på en skada som kan uppkomma genom andra processer (Matsuki *et al.*, 2003). I en efterföljande studie som Matsuki deltog i skulle autoantikroppar mot astrocyter på hundar med NME ytterligare utforskas. Av en tillfällighet hittades ett annat ämne som verkade som autoantigen mot vilket det bildades autoantikroppar. Ämnet kallas gliafibrillärt surt protein (GFAP) och är ett protein som bygger upp de intermediära filamenten i astrocyter. Även om

alla djur i studien uppvisade autoantikroppar mot GFAP påtalade författarna att produktionen av dessa kan bero på en läcka från cytoplasman av skadade astrocyter. Artikeln hänvisar dock till andra studier som har konstaterat att GFAP har en central roll i kända humansjukdomar såsom autoimmun hepatitis och diabetes typ I och anser att fler studier måste göras (Shibuya *et al.*, 2007).

I en annan studie undersöktes 69 hundar med GME, NME och NLE för autoantikroppar mot transglutaminas 2 (TG2). Detta enzym är ett kalciumberoende enzym som har en central roll i autoimmuna sjukdomar hos människa ex glutenintolerans i vilken TG2 verkar som det huvudsakliga autoantigenet. I studien genomfördes ELISA av CSF och nivåer IgG-antikroppar mot TG2 påträffades vilket var signifikant mycket högre i de sjuka djuren jämfört mot kontroldjuren. Även i denna studie kan inte fynden kopplas till en patogenes och författarna hänvisar till att det kan vara ett resultat av sjukdom. Det senare styrks ytterligare av att TG2 har en funktion i BHB och bildandet av antikroppar mot TG2 skulle kunna induceras vid en cellskada i BHB. Dessvärre är TG2 inte tillräckligt specifikt för sjukdomen och kan därför inte användas som markör (Tanaka *et al.*, 2012).

Hypotesen att det finns en autoimmun bakgrund till sjukdomarna har ytterligare prövats genom att färga in olika typer av kemokin-receptorer som uttrycks på olika typer av T-celler som i sin tur producerar olika typer av inflammatoriska cytokiner. Genom att undersöka expressionsnivåerna av mRNA som kodar för olika typer av cytokiner har signifikanta skillnader mellan de olika sjukdomarna hittats. CXCR3 är en kemokinreceptor som finns framförallt på Th1-celler som i sin tur producerar mycket interferon gamma (IFN- γ). CCR2 är en kemokinreceptor som sitter på celler som producerar IL-17. Hos patienterna med NME förekom signifikant högre nivåer mRNA för IFN- γ än i de andra sjukdomarna och i GME-fallen var mRNA för IL-17 signifikant högre än de andra typerna. För att säkert veta vilken typ av cell som producerade vilken cytokin användes sedan infärgning med immunofluorescens där tydliggjordes att CXCR3 var högst i NME samtidigt som CCR2 var högst i GME, vilket stämmer överens med cytokinprofilen. Av detta drogs slutsatsen att det finns indikationer på att en T-cellsaktivering tillsammans med höga nivåer av IFN- γ och CXCR3 har en viktig roll i patogenesen vid NME och att mycket IL-17 som producerats av makrofager som uttrycker CCR2 har en viktig roll i patogenesen vid GME (Park *et al.*, 2013). En hög andel T-celler tillsammans med ett högt antal makrofager tyder på en immunmedierad sjukdom (Grant Maxie & Youssef, 2007).

Virusmedierad

I en studie från 2005 testades 22 insjuknade hundar i någon av NME, GME eller NLE och sju kontroldjur med hypotesen att hundar kan utveckla meningoencephalit vid infektion av adenoherpes- eller parvovirus, då det är påvisat att dessa agens gör det hos människa. Prov från ytterligare sju hundar med diverse andra CNS-sjukdomar användes som kontroller. DNA extraherades, amplifierades och PCR användes för att försöka detektera viralt DNA. I studien hittades inga fall positiva för viralt DNA (Schatzberg *et al.*, 2005).

En studie genomfördes i försök att påvisa olika infektiösa agens. I studien ingick 74 hundar som uppvisade neurologiska symptom och 42 av dem klassades som MUO. På hundarna gjordes

test på cerebrospinalvätska. Endast i ett fall kunde DNA från bakterien *Bartonella vinsonii* amplifieras. Provet togs dock inte aseptiskt testet anses därför som något opålitligt. Forskarna underströk dock vikten av att fortsätta undersöka det som en möjlig etiologi (Barber *et al.*, 2010).

Även i en tidig studie av Thomas & Eger testades hundar för CDV men varken kontrolldjur eller insjuknade individer visade några tecken på tidigare eller pågående CDV-infektion (Thomas & Eger, 1989).

I en reviewartikel av Coates & Jeffery tas problematiken upp med att leta efter agens som potentiellt skulle kunna trigga en inflammation. Författarna menar att det inte kan uteslutas att nivåerna inte är detekterbara och dels att agens finns i vävnad men inte där testet tagits. Potentiellt skulle även ett agens kunna trigga igång inflammation, men inte finnas kvar då ett prov tas (Coates & Jeffery, 2014).

Efter misslyckandet att hitta något agens i screeningar föreslås att sjukdomen skulle kunna vara multifaktoriell och därmed vara ett resultat av flera bakomliggande orsaker, både miljöfaktorer och genetiska. Därav uppstår svårheten att fastslå en etiologi (Schatzberg *et al.*, 2005).

Genetisk

Studier har gjorts för att utröna alternativet att sjukdomarna är genetiskt betingade. Typning av gener i hundar med NME har gjorts i syfte att finna ett samband mellan förekomst av sjukdom och någon specifik genotyp. Nära generna som kodar för dog leukocyte antigen class 2 (DLA2) som är en del i MHC hos hund, hittades gensekvenser som verkade förekomma i högre utsträckning i insjuknade individer. Det blev signifikant att insjuknade individer var homozygot för en dominant allel och att odds ratio för uppkomst av sjukdom var 12,75 vid homozygot uppsättning av alleler. Individer som hade en heterozygot uppsättning fick ett odds ratio 1,13 (Greer *et al.*, 2010). Även Barber *et al.* har i sin artikel undersökt SNPs i genomet hos 98 hundar varav 30 med NME och 68 kontroller och hittat samma gener i samma loci kopplat till DLA2. I deras studie hittas 35 SNPs som var signifikanta och där den högsta gav en odds ratio på 16,1. Resultaten leder till att sjukdomen föreslås vara genetisk. Eftersom generna är starkt kopplade till DLA2 stöds teorin att NME har en autoimmun bakgrund (Barber *et al.*, 2011).

Behandling och prognos

För att bota MUO används olika typer av immunsupprimerande ämnen såsom kortikosteroider i ett tidigt skede då meningoencefalomyelit misstänks i försök att dämpa inflammationen. Efter vidare undersökning kan dosen behövas ökas på då hundar tenderar att svara olika på olika typer av preparat vilket gör att byte av preparat kan vara nödvändigt (Talarico & Schatzberg, 1989). Korrelationen mellan sjukdomens utbredning (focal, multifocal etc) i CNS och livslängden har visat sig variera i olika studier (Granger *et al.*, 2010). I en studie var medianlivslängden efter diagnos 26 dagar även det fanns en stor spridning inom gruppen, noll dagar till flera år (Lowrie *et al.*, 2013)

DISKUSSION

Syftet med arbetet var att ta reda på vilka etiologier som tros ligga bakom idiopatisk meningoencefalomyelit som man idag varken vet bakgrunden till eller hur man på ett adekvat sätt kan behandla sjukdomen men även redogöra för de patologiska förändringar som uppstår och hur detta används för att ställa diagnos. Utifrån alla nypublicerade artiklar inom ämnet som hittats att läsa blir det tydligt att det idag bedrivs mycket forskning kring ämnet. Även om forskare till stor del är överens så styrs fortfarande arbetet i olika riktningar, antingen mot att hitta ett specifikt agens, genetisk bakgrund eller antikroppar mot kroppsegna strukturer.

I de studier som genomförts i försök att hitta ett infekterande agens som skulle kunna trigga igång inflammation har ingen studie lyckats mer än i ett fall då DNA från bakterien *Bartonella vinsonii* hittades. Dessvärre togs inte detta prov aseptiskt vilket kan anses vara en stor felkälla (Barber *et al.*, 2010). Att en viral infektion skulle kunna trigga meningoencefalomyelit är dock är möjligt då en viral infektion ger upphov till likande histologisk bild som MUO (Grant Maxie & Youssef, 2007). Coates & Jeffery beskrev problematiken med att leta efter viralt DNA eftersom att en infektion kan trigga inflammation men att agens är borta då ett test tas. DNA kan också missas i de snitt som analyseras eller att man inte vet vilket agens som eftersöks (Coates & Jeffery, 2014).

När förekomsten av autoantikroppar mot kroppsegna strukturer studerats har det gjorts stora framsteg då både autoantikroppar mot TG2 (Tanaka *et al.*, 2012) mot GFAP (Shibuya *et al.*, 2007) och mot astrocyter (Matsuki *et al.*, 2003) har hittats. Trots det kan varken Tanaka, Shibuya eller Matsuki med säkerhet säga att det är det som har triggat inflammationen utan hänvisar till att denna autoimmunitet likväl kan uppstå som ett svar på inflammationen. Bevisen för den genetiska etiologin är desto större då samma gensekvenser återfunnits på samma ställen i sjuka hundars genom och därmed lett fram till ett relativt högt odds ratio för sjuka individer. Dessvärre är dessa studier endast gjorda på hundar med NME (Barber *et al.*, 2010) (Greer *et al.*, 2011). Fördelen med en genetisk defekt som orsak skulle kunna vara möjligheten för att genotypa predisponerade raser för att på så vis påverka aveln i en riktning bort från denna defekt.

Även om var och en av dessa undersökta etiologier är tänkbara så kan man inte än utesluta att det är en blandning som tillsammans leder fram till sjukdom, vilket skulle förklara svårigheten att utreda vilken etiologi och patogenes som leder fram till de symptom som sjukdomen ger upphov till (Schatzberg *et al.*, 2005).

Det har även visat sig att den äldre föreställningen om att mindre hundraser framförallt är predisponerade måste revideras. I en studie undersöktes stora och små hundar utifrån sina kliniska symptom och därmed bekräftades att även större hundar utvecklar MUO (Cornelis *et al.*, 2016). Det skulle vara intressant att försöka minska mörkertalet odiagnostiserade hundar genom att belysa och informera om problemet även på större hundar. Problematiken blir extra tydlig i Cheburinis artikel från 2006 då MR-bilder undersöktes och fyra av elva hundar visade sig vara stora hundraser (Cheburini *et al.*, 2006). Det kan tänkas att om man inte vet att en ospecifik hjärninflammation i en godtycklig stor hund potentiellt skulle kunna vara MUO riskerar den jämfört med ex mops att inte bli rätt diagnostiserad. I den framtida forskningen

kring sjukdomen kan det vara viktigt att ha ett större antal individer att undersöka och dra slutsatser kring för att förhoppningsvis kunna komma på varför sjukdom uppstår och hur den ska behandlas.

Idag ställs diagnos genom samlad bedömning av MR-bilder, cerebrospinalvätska och biopsier. MR har bekräftats ha en hög säkerhet för att ställa diagnos efter lesioner i hjärnan, men är inte lika bra vid spinala lesioner (Wolff *et al.*, 2012). Ett stort framsteg skulle även vara utvecklandet av MR som en diagnostisk metod både för hjärna och ryggmärg då det finns en stark korrelation mellan vissa lesioner som ses på MR och överlevnadstid (Lowrie *et al.*, 2013). Detta kan tänkas vara viktigt att utnyttja ur ett behandlingsperspektiv så att vet vilka lesioner som har en god prognos och vilka som troligtvis kommer leda till långt lidande för hunden vid behandling. En god behandlingsstrategi mot sjukdomarna borde vara i alla veterinärer och djurägares intresse.

Någon definitiv patogenes har inte kopplats till någon av sjukdomarna. Vid typning av de olika inflammatoriska cellerna som syns vid respektive sjukdom har man sett att CD3-postiva T-lymfocyter är mer förekommande i GME än i de andra sjukdomarna och att makrofager är vanligare i GME än i de andra, men att skillnaden inte är signifikant. Författarna föreslår av de data som getts i studien att sjukdomarna troligtvis har samma patogenes (Park *et al.*, 2012) vilket öppnar upp för frågan om GME, NLE och NME egentligen är en och samma sjukdom som ter sig på olika sätt vilket gjort det enklare att klassificera dem som olika sjukdomar. I en efterkommande studie visas att ett starkt Th1-cells immunsvaret tillsammans med höga nivåer av IFN- γ och CXCR3 har en viktig roll i patogenesen vid NME och att mycket IL-17 som producerats av makrofager som uttrycker CCR2 har en viktig roll i patogenesen vid GME (Park *et al.*, 2013) vilket å andra sidan är en indikation för olika patogeneser mellan sjukdomarna.

Sammanfattningsvis kan sägas att mer forskning behövs inom området. Infektionsagens har hittats vid endast ett tillfälle, autoantikroppar har hittats men inte kunnat kopplas till sjukdom och vissa genetiska varianter av alleler har statistiskt kunnat kopplas till sjukdom. Vissa forskare menar att sjukdomarna troligen är multifaktoriella vilket borde studeras ytterligare. I bristen på etiologier har inte heller patogenesen kunnat fastställas även om inflammatoriska celler och cytokinprofiler verkar vara olika i sjukdomarna. Att även större hundar drabbas, trots att sjukdomarna historiskt har ansetts endast drabba mindre, är viktig information att sprida så att fler hundar kan bli rätt diagnostiserade.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Barber, R. M., Li, Q., Diniz, P. P. V. P., Porter, B. F., Breitschwerdt, E. B., Claiborne, M. K., Birkenheuer, A. J., Levine, J. M., Levine, G. J., Chandler, K., Kenny, P., Nghiem, P., Wei, S., Greene, C. E., Kent, M., Platt, S. R., Greer, K. & Schatzberg, S. J. (2010). Evaluation of Brain Tissue or Cerebrospinal Fluid with Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for *Ehrlichia*, *Anaplasma*, Spotted Fever Group *Rickettsia*, *Bartonella*, and *Borrelia* Species in Canine Neurological Diseases (109 Cases). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), pp 372–378.
- Barber, R. M., Schatzberg, S. J., Corneveaux, J. J., Allen, A. N., Porter, B. F., Pruzin, J. J., Platt, S. R., Kent, M. & Huentelman, M. J. (2011). Identification of Risk Loci for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Heredity*, 102(Suppl 1), pp S40–S46.
- Cherubini, G. B., Platt, S. R., Anderson, T. J., Rusbridge, C., Lorenzo, V., Mantis, P. & Cappello, R. (2006). Papers & Articles. *The Veterinary Record*, 159, pp 110–115.
- Coates, J. R. & Jefferey, N. D. (2014) Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 44, pp 1157–1185
- Cordy, D.R. & Holliday, T.A. (1989) A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Veterinary Pathology* 26, pp 191-194
- Cornelis, I., Volk, H. A. & De Decker, S. (2016). Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Veterinary Record*, 179(6), pp 147–147.
- Evans, H.E., de Lahunta, A. (2012). Introduction to the nervous system. I: *MILLER'S ANATOMY of THE DOG*. 4.uppl. St Louis. Saunders
- Garmer, N. L., Naeser, P. & Bergman, A. J. (1981). Reticulosis of the eyes and the central nervous system in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 22(1), pp 39–45.
- Granger, N., Smith, P. M. & Jeffery, N. D. (2010). Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal*, 184(3), pp 290–297.
- Grant Maxie, M., Youssef, S. (2007) *Jubb, Kennedys and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5.uppl. Elsevier
- Greer, K. A., Wong, A. K., Liu, H., Famula, T. R., Pedersen, N. C., Ruhe, A., Wallace, M. & Neff, M. W. (2010). Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens* [online]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0039.2010.01484.x>. [Accessed 2017-02-22].
- Kitagawa, M., Okada, M., Watari, T., KANAYAMA, K. & SAKAI, T. (2009). Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: magnetic resonance images and clinical findings. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(2), pp 233–237.
- Lowrie, M., Smith, P. M. & Garosi, L. (2013). Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Veterinary Record*, 172(20), pp 527–527.
- Lucas, S.-M., Rothwell, N. J. & Gibson, R. M. (2009). The role of inflammation in CNS injury and disease: The role of inflammation in CNS. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), pp S232–S240.
- Maehara, T., Shimada, A., Morita, T., Sawashima, Y. & Sawashima, K. (2009). Distribution of the Inflammatory Lesions in the Central Nervous System of Dogs Affected with Disseminated and Ocular Form of Granulomatous Meningoencephalomyelitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(4), pp 509–512.
- Matsuki, N., Fujiwara, K., Tamahara, S., (2004) Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66, pp 295-297

- Park, E. S., Uchida, K. & Nakayama, H. (2012). Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME). *Veterinary Pathology*, 49(4), pp 682–692.
- Park, E.-S., Uchida, K. & Nakayama, H. (2013). Th1-, Th2-, and Th17-Related Cytokine and Chemokine Receptor mRNA and Protein Expression in the Brain Tissues, T Cells, and
- Schatzberg, S. J., Haley, N. J., Barr, S. C., Lahunta, A. & Sharp, N. J. (2005). Polymerase Chain Reaction Screening for DNA Viruses in Paraffin-Embedded Brains from Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis, Necrotizing Leukoencephalitis, and Granulomatous Meningoencephalitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(4), pp 553–559.
- Shibuya, M., Matsuki, N., Fujiwara, K., Imajoh-Ohmi, S., Fukuda, H., Pham, N.T., Tamahara, S. & Ono, K. (2007) Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69, pp 241-245.
- Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M., Hasegawa, T., Yanai, T., Nakayama, H. and Tateyama, S. (2003) A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *Journal of Veterinary Medical Science* 65. pp 1233-1239.
- Talarico, L. R. & Schatzberg, S. J. (2010). Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *Journal of Small Animal Practice*, 51(3), pp 138–149.
- Tanaka, M., Inoue, A., Yamamoto, K., Tamahara, S. & Matsuki, N. (2012). Transglutaminase 2: A novel autoantigen in canine idiopathic central nervous system inflammatory diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 74(6), pp 733–737.
- Thomas, J. B. & Eger, C. (1989). Granulomatous meningoencephalomyelitis in 21 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 30(5), pp 287–293.
- Uchida, K., Park, E., Tsuboi, M., Chambers, J. K. & Nakayama, H. (2016). Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *The Veterinary Journal*, 213, pp 72–77.
- Vandevelde, M., Higgins, R.J., Oevermann, A., (2012) *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. 1 uppl. John Wiley & Sons, Ltd.
- Wolff, C. A., Holmes, S. P., Young, B. D., Chen, A. V., Kent, M., Platt, S. R., Savage, M. Y., Schatzberg, S. J., Fosgate, G. T. & Levine, J. M. (2012). Magnetic Resonance Imaging for the Differentiation of Neoplastic, Inflammatory, and Cerebrovascular Brain Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), pp 589–597.

Bildreferenser

Bild 1. <http://veterinariavirtual.uab.es/archivopatologia/marcar.php?id=3408.jpg&origin=0>

Bild 2. <http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362320/1369024/1378520>

Bild 3. Enheten för patologi, SLU Uppsala

Bild 4. Enheten för patologi, SLU Uppsala

Bild 5. <http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362320/1369021/1378407>

Bild 6. Enheten för patologi, SLU Uppsala

Bild 7. Enheten för patologi, SLU Uppsala